

## PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/23622>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

## Das Hyper-IgD-Syndrom

J. P. H. Drenth, S. Endres, B. H. Belohradsky und J. W. M. van der Meer

Klinikum für Innere Medizin, Universitätsspital St. Radboud, Nimwegen, Niederlande, und Medizinische Klinik und Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum Innenstadt der Universität München

### Redaktion

D. Kabelitz, Langen  
B. Kremer, Kiel  
H. Lode, Berlin  
T. Meinertz, Hamburg  
T. Sauerbruch, Bonn  
W. Sterry, Berlin

Das Hyperimmunglobulinämie-D-Syndrom (HIDS) ist eine seltene Form des periodischen Fiebers. Das Krankheitsbild wurde 1984 erstmals beschrieben durch van der Meer und Mitarbeiter (13); Prieur und Griscelli beschrieben 1983 acht Patienten mit wiederkehrendem Fieber und Gelenkbeschwerden (11). Im Gegensatz zur juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) führten die Gelenkentzündungen bei diesen Patienten nicht zu einem bleibenden Gelenkschaden. Ein weiteres Charakteristikum war, daß alle Patienten einen deutlich erhöhten Immunglobulin-D-Spiegel im Serum aufwiesen (11, 13). Obwohl die Fieberattacken meist bereits im frühen Kindesalter auftreten, wurde bei einigen Patienten die Diagnose erst im Erwachsenenalter. Nach diesen ersten Beschreibungen aus den Niederlanden und Frankreich folgten kasuistische Berichte aus anderen Ländern wie Italien, Großbritannien und Belgien. Erstmalig wurde jetzt in Deutschland bei einem Kind die Diagnose gestellt (1). 1992 wurde die Gründung einer »International Hyper-IgD Study Group« beschlossen, um die Diagnostik zu verbessern, auf das Krankheitsbild aufmerksam zu machen sowie neue Behandlungsmöglichkeiten zu untersuchen (3).

### Klinische Symptome

Zur Zeit sind dem Register 75 Patienten (38 Frauen, 36 Männer) mit der Diagnose eines HIDS bekannt. Der überwiegende Teil der Patienten kommt aus den Niederlanden (n=38); es gibt jedoch auch zwei Patienten in den USA.

Die Mehrzahl der Patienten (83%) macht vor dem Ende des ersten Lebensjahres eine Fieberattacke durch. Die Attacken dauern meistens 3–7 Tage und treten in Abständen von 4–8 Wochen auf; die interindividuelle Variation ist groß. Während einer Attacke treten häufig (92%) Schwellungen der Lymphknoten auf, hauptsächlich am Hals, jedoch auch in den Achselhöhlen und Leisten. Etwa 83% der Patienten klagen über Arthralgien, und bei 70% tritt eine Arthritis auf (8). Häufig sind die Knie- und Sprunggelenke, teils beidseitig, erkrankt. Die Beschwerden verschwinden mit dem Ende der Attacke, und es bleibt kein Gelenkschaden. Abdominelle Beschwerden gehören ebenfalls zum Symptomenkomplex: 75% der Patienten klagen über Bauchbeschwerden, 57% müssen erbrechen. Bei mehr als 80% der Patienten tritt eine Diarrhoe während der

Fieberattacke auf. Anomalien der Haut sind bei mehr als 82% zu beobachten (2). Häufig handelt es sich um erythematöse Maculae und Papeln; es kommen jedoch auch Urtikaria und Petechien vor. Außerdem treten bei einigen Patienten Aphthen der Mundschleimhaut und (oder) der Vagina auf. Histologisch handelt es sich um eine Gefäßwandentzündung mit Infiltration mononukleärer Zellen im Bereich dermalen Kapillaren.

### Differentialdiagnose

Das HIDS muß von anderen Syndromen, die ebenfalls mit periodischem Fieber einhergehen, unterschieden werden.

Bei kleinen Kindern und Säuglingen müssen infektiöse Fieberursachen ausgeschlossen werden. Das IgD im Serum ist jedoch bei Infektionskrankheiten normal. Bei Neugeborenen wurde das nicht-infektiöse Krankheitsbild CINCA (»chronic inflammatory neurological cutaneous and articular syndrome«) (12) beschrieben, das ebenfalls durch Fieber, urtikarielle Hautveränderungen, Lymphknotenschwellung und Gelenkbeschwerden gekennzeichnet ist. Hierbei tritt jedoch das neurologische Bild in den Vordergrund mit chronischer Meningitis und Zeichen meningealer Reizung sowie Konvulsionen. 1987 beschrieben Marshall und Mitarbeiter (9) eine Gruppe von 12 Patienten mit periodischem Fieber, Lymphknotenschwellungen, Pharyngitis und aphthöser Stomatitis und bezeichneten das Krankheitsbild als FAPA (»periodic fever, adenopathies, pharyngitis, aphthous stomatitis«) (9). Klinisch zeigen sich viele Ähnlichkeiten mit dem HIDS; das IgD im Serum ist jedoch normal. Die JRA tritt mit hohem, periodischen Fieber, Arthritis, flüchtigem Exanthem, Splenomegalie und Schwellungen der Lymphknoten in Erscheinung (11). Pleuritis und Perikarditis, die bei der JRA auftreten, sind beim HIDS unbekannt.

Bei erwachsenen Patienten beziehen sich wichtige differentialdiagnostische Erwägungen auf das familiäre Mittelmeerfieber und auf die Erwachsenenform des Morbus Still. Bei diesen periodischen Fiebersyndromen ist das IgD im Serum jedoch normal (10). Das familiäre Mittelmeerfieber ist durch immer wieder auftretende Fieberattacken sowie durch Serositis gekennzeichnet und kommt bei Patienten sephardischer und armenischer Abstammung vor. Colchicin ist das Mittel erster Wahl und verringert sowohl die Schwere als auch die Häufigkeit der Attacken. Die Amyloidose ist eine gefürchtete Komplikation; sie kann aber durch Colchicin verhindert werden. Ver-



größerung der Lymphknoten und Diarrhoe treten beim Mittelmeerfieber nicht auf. Das familiäre Mittelmeerfieber manifestiert sich meist später als das HIDS. Die Erwachsenenform der Still-Krankheit ist charakterisiert durch einen Symptomenkomplex ähnlich der juvenilen rheumatoiden Arthritis, beginnt aber meistens nicht vor dem 30. Lebensjahr. Im Vergleich zum HIDS kommen bei der Still-Krankheit die Lymphknotenschwellungen und die abdominellen Beschwerden viel seltener vor; außerdem dauern die Fieberepisoden durchschnittlich wesentlich länger.

### Laborbefunde

Eine erhöhte IgD-Konzentration im Serum ( $> 100$  U/ml) ist entscheidend für die Diagnose. Die Höhe der IgD-Werte hat keine Beziehung zur Schwere und (oder) zur Frequenz der Attacken. Inwieweit die erhöhte Konzentration des IgD für die Pathogenese des Syndroms von Bedeutung ist, ist unklar. Drei junge Patienten mit Symptomen des periodischen Fiebers zeigten normale IgD-Werte (6). Erst nach 26–41 Monaten stieg die Konzentration des IgD bei diesen Patienten über 100 U/ml, womit das HIDS diagnostiziert werden konnte. Auch die Konzentrationen anderer Immunglobuline können erhöht sein: Etwa 80% der Patienten haben ein erhöhtes IgA im Serum (3). Die Attacken gehen mit einer heftigen inflammatorischen Reaktion einher, wobei die Blutsenkungsgeschwindigkeit ansteigt und Leukozytose sowie Neutrophilie auftreten. Außerdem sind während der akuten Phase Eiweißkörper wie Phospholipase A<sub>2</sub>, C-reaktives Protein und  $\alpha_1$ -saures Glykoprotein vermehrt vorhanden (5, 7). Die Fucosylierung des AGP ist nicht nur während der Attacken erhöht, sondern auch während der fieberfreien Intervalle. Dies deutet darauf hin, daß das HIDS mit einer chronischen Entzündung einhergeht (7). Für Autoimmunphänomene gibt es keine Hinweise. Bei 20% der Patienten kommen zirkulierende Immunkomplexe vor; es ist jedoch unklar, ob diese an der Pathogenese beteiligt sind. Die Immunabwehr dieser Patienten ist normal, das Infektionsrisiko nicht erhöht (3).

Zytokine könnten bei der Pathogenese des HIDS eine Rolle spielen. Während einer Attacke wurden erhöhte Konzentrationen von Interleukin 6, Interferon  $\gamma$  und in geringerem Maße von Tumornekrosefaktor  $\alpha$  festgestellt (4, 5).

### Prognose und Therapie

Das HIDS hat keinen Einfluß auf die individuelle Lebenserwartung. Zwei Patienten aus der von uns beobachteten Gruppe starben: einer durch Suizid und ein anderer durch eine Gehirnblutung. Es gibt keine signifikanten Komplikationen der Erkrankung. Eine Amyloidose tritt nicht auf, die Arthritis ist nicht destruktiv. Die Schwere und die Frequenz der Attacken scheinen sich bei fortschreitendem Lebensalter zu verringern. Die Attacken sind medikamentös nicht deutlich zu beeinflussen. Colchicin hat sich beim HIDS als wenig effektiv erwiesen. Orale Corticosteroide und Prostaglandinsyntheseshemmer haben sich nicht als signifikant wirksam erwiesen, Attacken zu verhindern oder zu unterbrechen. Bei einigen Patienten hatte die intravenöse Verabreichung von Steroiden möglicherweise einen therapeutischen Effekt. Bei einem Patienten zeigte die intravenöse Gabe von Immunglobulinen Erfolg; im allgemeinen hat dies jedoch keinen Einfluß auf die Häufigkeit der Attacken.

### Literatur

- <sup>1</sup> Czap, C., H. Ko, R. Eife, B. Belohradsky: Periodisches Fieber mit unstillbarem Erbrechen. *Mtschr. Kinderheilk.* 144 (1996); im Druck.
- <sup>2</sup> Drenth, J. P. H., B. W. Boom, J. Toonstra, J. W. M. van der Meer, and the »International hyper-IgD Study Group»: Cutaneous manifestations and histological findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Arch. Dermatol.* 130 (1994), 59–65.
- <sup>3</sup> Drenth, J. P. H., C. J. Haagsma, J. W. M. van der Meer, and the International Hyper-IgD Study Group: Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Medicine* 73 (1994), 133–144.
- <sup>4</sup> Drenth, J. P. H., J. R. Powell, N. S. Brown, J. W. M. van der Meer: Interferon- and urine neopterin in attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Europ. J. clin. Invest.* 25 (1995), 683–686.
- <sup>5</sup> Drenth, J. P. H., M. Van Deuren, Van der Ven-Jongekrijg, C. G. Schalkwijk, J. W. M. van der Meer: Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Blood* 85 (1995), 3586–3593.
- <sup>6</sup> Haraldson, A., C. M. R. Weemaes, A. W. De Boer, J. A. J. M. Bakkeren, G. B. A. Stoelinga: Immunological studies in the hyperimmunoglobulin D syndrome. *J. clin. Immunol.* 12 (1992), 424–428.
- <sup>7</sup> Havenaar, E. C., J. P. H. Drenth, E. C. R. Van Ommen, J. W. M. van der Meer, W. Van Dijk: Elevated serum level and altered glycosylation of 1-acid glycoprotein in hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 76 (1995), 279.
- <sup>8</sup> Loeliger, A. E., A. Kruize, J. W. J. Bijlsma, R. H. Derksen: Arthritis in hyperimmunoglobulinemia D. *Ann. rheum. Dis.* 52 (1993), 81.
- <sup>9</sup> Marshall, S., K. Edwards, J. Butler et al.: Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J. Pediatr.* 110 (1987), 4346.
- <sup>10</sup> Pouchot, J., J. S. Sampalis, F. Beaudet et al.: Adult Still's disease. *Medicine* 70 (1991), 118–136.
- <sup>11</sup> Prieur, A. M., Cl. Griscelli: Aspect nosologique des formes systemiques d'arthrite juvenile a debut tres precoce. *Ann. Pediat.* 30 (1983), 565–569.
- <sup>12</sup> Prieur, A. M., C. Griscelli, F. Lampert et al.: A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. *Scand. J. Rheumatol., Suppl.* 69 (1987), 57–68.
- <sup>13</sup> van der Meer, J. W. M., J. M. Vossen, J. Radl et al.: Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever. *Lancet* 1984/I, 1087–1090.

Dr. J. P. H. Drenth  
Klinikum für Innere Medizin  
Canisius Wilhelminaspital  
Weg door Jonkerbosch 100  
NL-6532 SZ Nimwegen

Dr. S. Endres  
Medizinische Klinik  
Klinikum Innenstadt der Universität  
Ziemssenstr. 1  
80336 München

Prof. Dr. H. Belohradsky  
Abteilung für Antimikrobielle Therapie  
und Infektionsimmunologie  
Dr. Von Haunersches Kinderspital  
Klinikum Innenstadt der Universität  
Lindwurmstr. 4  
80337 München

Prof. Dr. J. W. M. van der Meer  
Klinikum für Innere Medizin  
Universitätsspital St. Radboud  
Postfach 9101  
NL-6500 HB Nimwegen